

506/598

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/074057 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4709**,
31/43, 31/403, 31/198, 31/138, 38/21, A61P 9/10, 31/00

(74) Anwälte: **KRAUSS, Jan** usw.; Boehmert & Boehmert,
Pettenkoferstr. 20-22, 80336 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02246

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. März 2003 (05.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 10 536.7 5. März 2002 (05.03.2002) DE
102 10 328.7 24. April 2002 (24.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITE
DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN
TECHNOLOGIETRANSFERSTELLE** [DE/DE];
10098 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEISEL, Andreas**
[DE/DE]; Dr. Markus Str. 11, 13127 Berlin (DE). **PRASS,**
Konstantin [DE/DE]; Dorfstr. 26, 16259 Zäckericker
Loose (DE). **MEISEL, Christian** [DE/GB]; 76 Islip Road,
Summertown, Oxford OX2 7SW (GB). **HALLE, Elke**
[DE/DE]; Kluckstr. 6, 10785 Berlin (DE). **DIRNAGL,**
Ulrich [DE/DE]; Fasafenstr. 48, 10719 Berlin (DE).
VOLK, Hans, Dieter [DE/DE]; Rathausstr. 11, 10178
Berlin (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTI-INFECTIVE AGENTS AND/OR IMMUNOMODULATORS USED FOR PREVENTIVE THERAPY FOLLOW-
ING AN ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

(54) Bezeichnung: ANTIINFEKTIVA UND/ODER IMMUNNODULATOREN ZUR PRÄVENTIVEN THERAPIE NACH AKU-
TEM SCHLAGANFALL

(57) Abstract: The invention relates to agents used for preventive therapy following an acute cerebrovascular accident, particularly
with the goal of preventing infections following a cerebrovascular accident. According to the invention, the agents used in phar-
maceutical preparations are anti-infective agents and/or immunomodulatory agents, for example, cytokines and/or inhibitors of the
sympathetic nervous system.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall, insbesondere mit dem
Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern. Bei den erfindungsgemäss in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten
Mitteln handelt es sich um Antiinfektiva und/oder immunmodulatorische Mittel, beispielsweise um Zytokine und/oder Inhibitoren des
SNS.

BEST AVAILABLE COPY

ANTIINFEKTIVA UND/ODER IMMUNMODULATOREN ZUR PRÄVENTIVEN THERAPIE NACH AKUTEM SCHLAGANFALL

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mittel zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, die Letalität und Morbidität nach dem Schlaganfall durch die Verhinderung von Infektionen nach akutem Schlaganfall zu vermindern. Infektionen sind schwere Komplikationen, die regelhaft in der frühen Phase nach akutem Schlaganfall auftreten und einen prognostisch negativen Einfluss haben. Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Antiinfektiva, vor allem Antibiotika, die zur Prävention und Behandlung von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren sowie insbesondere auch beim Menschen eingesetzt werden. Die Erfindung betrifft weiterhin Mittel zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, Infektionen nach dem Schlaganfall zu verhindern. Bei den erfindungsgemäß in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Mitteln handelt es sich um Substanzen, die immunmodulatorische Potenzen besitzen.

Der akute Schlaganfallpatient ist neben den direkten Folgen des Schlaganfalls, die von transitorischen über permanente neurologische Ausfälle bis zum Tod infolge Hirndrucks reichen können, insbesondere in der Akut- und frühen Remissionsphase vor allem durch Infektionen gefährdet. Infektionen und insbesondere Pneumonien stellen die Hauptursache für die Letalität beim Schlaganfall dar (Henon et al. 1995, Katzan et al. 2003, Literaturverzeichnis hinter den Beispielen). So entwickeln 21-65% der akuten Schlaganfallpatienten Infektionen und 10-22% Pneumonien (Davenport et al. 1996, Castillo et al. 1998, Johnston et al. 1998, Grau et al. 1999, Georgilis et al. 1999, Langhorne et al. 2000). Im Vergleich mit der Inzidenz nosokomialer Infektionen, die bei durchschnittlich 7-10% aller Patienten auftreten (Bucher 2000) und unter postoperativen Patienten bei 3% liegen (Smyth & Emmerson 2000), wird die sehr hohe Infektionsrate bei akuten Schlaganfallpatienten besonders deutlich. In einer systematischen Untersuchung konnte aufgezeigt werden, dass am ersten und zweiten Tag nach dem Infarkt die Gefahr für eine Infektion am höchsten ist (Grau et al. 1999).

Die Verhinderung von Schlaganfall-induzierten Infektionen durch eine immunmodulatorische und insbesondere auch eine präventive antiinfektive Therapie stellt einen neuheitlichen Ansatz dar. Im Gegensatz zu der direkten neuroprotektiven Anwendung des Tetrazyklins Minocyclin (Yrjanheikki et al. 1998, 1999), die insbesondere einen unmittelbaren Einsatz nach dem Schlaganfall (bis 4 h nach dem Ereignis) erfordert, handelt es sich bei der beschriebenen Anwendung um ein verzögertes Behandlungsschema (12 – 72h), dass über die Verhinderung von schweren Schlaganfall-induzierten Infektionen zur Reduktion der Letalität und Morbidität führt. Tetrazykline sind darüber hinaus für die Verhinderung der typischerweise nach schwerem Schlaganfall auftretenden Infektionen ungeeignet.

Moxifloxacin gehört zur Klasse der Fluorochinolone und enthält den Wirkstoff *1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbon-säure*, bislang vor allem eingesetzt zur Behandlung von Atemwegsinfektionen (Zhanel et al. 2002).

Mezlocillin gehört zur Klasse der Acylaminopenicilline und enthält den Wirkstoff *(2S,5R,6R)-3,3-Dimethyl-6-((R)-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidincarboxamido]-2-phenylacetamido)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure*.

Sulbactam gehört zur Klasse der β -Laktamasehemmer und enthält den Wirkstoff *(2S,5R)-3,3-Dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4,4-dioxid*.

Mezlocillin in Kombination mit Sulbactam wird bislang vor allem zur Behandlung von systemischen oder lokalen (Misch-) Infektionen sowie zur perioperativen Kurzzeitprophylaxe eingesetzt (Wright 1999).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, der medizinischen Praxis Mittel zur Verfügung zu stellen, die zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall geeignet sind. Diese Aufgabe wird in einem ersten Aspekt durch den gezielten Einsatz von Antiinfektiva gelöst. Der Erfindung liegt ebenso die Aufgabe zugrunde, der medizinischen Praxis Mittel zur Verfügung zu stellen, die geeignet sind einer rasch nach einem akuten Schlaganfall einsetzenden Immundepression mit konsekutiver Infektionsanfälligkeit entgegenzuwirken.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den gezielten Einsatz immunmodulatorischer Substanzen, z.B. von Zytokinen, Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (SNS), inaktivierten Parapox-ovis-Viruspartikeln, Endotoxinbinder (rBPI21) gelöst. Es sind erfindungsgemäß Mittel zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten bspw. Zytokine oder Inhibitoren des SNS, inaktivierten Parapox-ovis-Viruspartikeln, rBPI21 enthalten.

Es sind erfindungsgemäß Mittel zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten Antiinfektiva und /oder immunmodulatorische Substanzen zur Prävention und Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis enthalten, vor allem aus den Klassen der Beta-Laktamantibiotika, Tetrazykline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, sowie der Fluorochinolone - und hier insbesondere Moxifloxacin - sowie Zytokine (Interleukine, Interferone), Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (Beta-Blocker, Alpha-Sympathomimetika), Endotoxinbinder (Lipopolysaccharid-bindendes Protein = LBP, BPI, rBPI21) und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten.

Es hat sich zudem herausgestellt, dass es vor allem durch das SNS vermittelt zu einer zellulär-funktionellen Immundepression nach Schlaganfall kommt, welche so schwer ausgeprägt sein kann, dass sie zur spontanen Entstehung schwerer, prognosebestimmender Infektionen führen kann. Die pharmakologische Hemmung des SNS, die Bindung von Endotoxinen, eine Immunstimulation oder die Gabe von Zytokinen (innerhalb der ersten 0 bis 7 Tage) kann die Immundepression aufheben und die Entstehung von Infektionen verhindern, weiterhin kann eine frühe präventive Antiinfektiva-Therapie (innerhalb der ersten 0 bis 7 Tage) zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beim akuten Schlaganfall führen.

Erfindungsgemäß ist in einem allgemein anerkannten Tiermodell des Schlagfalls (Maus; Okklusion der A. cerebri media (MCAO) – Hata et al. 1998) eine früh einsetzende (innerhalb der ersten 12 Stunden) und lange anhaltende schwere Immunsuppression erkannt worden. Die Immunsuppression zeigt sich auf zellulärer Ebene einerseits in Form einer Lymphopenie der T-, B- und NK-Zellen sowie andererseits in Funktionsdefiziten der Monozyten und Lymphozyten unter anderem durch eine verminderte Sekretion des proinflammatorischen Zytokins IFN- γ . Die Immunsuppression ist vor allem durch eine Überaktivierung des SNS vermittelt.

Im Verlauf von 2 bis 4 Tagen nach dem Schlaganfall kommt es spontan zu einer schweren Infektion bei den Tieren. Es handelt sich hierbei um eine bakterielle Sepsis und Pneumonie, die bei ca. 60% der Tiere letal endet. Durch eine erfindungsgemäße frühe präventive Antiinfektivagabe (mit Moxifloxacin innerhalb der ersten 24 h) wird die Letalität und das neurologische Defizit drastisch gesenkt. In einem weiteren Aspekt der Erfindung konnte die Blockierung des SNS mit Betablockern oder durch die Gabe von IFN- γ die Entstehung der Infektionen ebenso verhindert werden. Zudem konnte durch eine frühe Blockade des SNS mit Hilfe eines Betablockers die Letalität nach akutem Schlaganfall drastisch gesenkt werden.

Die präventive Therapie mit Antiinfektiva (z.B. Moxifloxacin) innerhalb der ersten 7 Tage nach Erkrankungsbeginn stellt einen neuartigen Therapieansatz in der Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität dieser Erkrankung zu senken. Insbesondere wird dadurch ein effektiver Therapieansatz für die Verhinderung der häufigen Infektions-Komplikationen zur Verfügung gestellt.

Diese Komplikationen führen zu einem verzögerten akut-stationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive Frührehabilitation. Sie bedingen zu einem großen Teil die relativ hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995, Katzan et al. 2003). Diese Komplikationen führen zu Fieber - einem unabhängigen Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall (Castillo et al. 1998). Die Behandlung dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall.

Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Antibiotikum (Moxifloxacin) oder mehreren Antiinfektiva präventiv behandelt und so vor Infektionen (wie z.B. Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis) geschützt. Damit wird die direkte und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Die präventive Antiinfektivatherapie soll über 1-7 Tage erfolgen.

Das Wesen der Erfindung liegt in der Verwendung bekannter Mittel zu einem neuen Zweck und in einer Kombination bekannter Elemente - den Antiinfektiva / Antibiotika - und einer neuen Wirkung - ihrem Einsatz zur Beeinflussung von Infektions-Komplikationen durch eine frühe präventive Antiinfektiva-Therapie nach akutem Schlaganfall - die in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Vorteil und den erstrebten Erfolg ergeben, der darin liegt, dass nunmehr Mittel zur präventiven Therapie zur Verfügung stehen, die zu einer Senkung der Letalität und

Morbidität, insbesondere auch zu einer Verbesserung der neurologischen Funktionen beim akuten Schlaganfall führen.

Die Erfindung richtet sich ferner auf die Verwendung von Antiinfektiva / Antibiotika zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall sowie zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.

Dazu gehört ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur präventiven Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis nach akutem Schlaganfall.

Unter einer frühen präventiven Antiinfektiva-Therapie nach akutem Schlaganfall wird verstanden, dass die Behandlung innerhalb von 72 Stunden nach dem Schlaganfall einsetzt.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die immunmodulatorische Therapie mit Zytokinen (z.Bsp. IFN- γ), inaktivierten Parapockenviren (bspw. inaktivierten Parapoxvirus ovis), die Endotoxinbindung (bspw. mit rBPI21) oder die Blockade des SNS (z.B. Betablocker, z.B. Propranolol) oder die Aktivierung des Parasympathischen Nervensystems (z.B. CNI-1493) innerhalb der ersten 7 Tage nach Erkrankungsbeginn einen neuartigen Therapieansatz in der Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität dieser Erkrankung zu senken. Insbesondere wird dadurch ein effektiver Therapieansatz für die Verhinderung der häufigen Infektions-Komplikationen zur Verfügung gestellt. Diese Komplikationen führen zu einem verzögerten akut-stationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive Frührehabilitation. Diese Komplikationen bedingen zu einem großen Teil die relativ hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995, Katzan et al. 2003). Diese Komplikationen bedingen des weiteren Fieber - einen unabhängigen Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall (Castillo et al. 1998). Die Verhinderung dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall. Insbesondere vermindert die immunmodulatorische Therapie dadurch das neurologische Defizit.

Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden innerhalb von 72h Stunden nach Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Zytokin und/oder durch pharmakologische Sympathikusblockade und/oder durch pharmakologische Endotoxinbindung und/oder durch Akti-

vierung des Parasympathischen Nervensystems und/oder immunstimulierend behandelt und so der Entstehung einer Immundepression vorgebeugt und vor Infektionen (wie z.B. Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis) geschützt. Damit wird die direkte und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Diese immunmodulatorische Behandlung soll von Tag 0 – 7 nach akutem Schlaganfall erfolgen, je nach im Einzelfall durchzuführender klinischer Studie.

Das Wesen der Erfindung liegt in der Verwendung bekannter Mittel zu einem neuen Zweck und in einer Kombination bekannter Elemente – den Zytokinen, Immunstimulation, Antisymphatikotonika und Aktivatoren des Parasympathischen Nervensystems - und einer neuen Wirkung - ihrem Einsatz zur Verhinderung einer Immundepression nach akutem Schlaganfall - die in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Vorteil und den erstrebten Erfolg ergeben, der darin liegt, dass nunmehr Mittel zur präventiven Therapie zur Verfügung stehen, die zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beim akuten Schlaganfall führen.

Die Erfindung richtet sich ferner auf die Verwendung von Zytokinen und Pharmaka zur Blockade des SNS, Endotoxinbindern und Immunstimulantien zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall sowie zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall.

Dazu gehört ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Linderung oder Aufhebung einer Immundepression nach akutem Schlaganfall. Unter einer frühen immunmodulatorischen Therapie nach akutem Schlaganfall wird verstanden, dass die Behandlung innerhalb von 1 Woche nach dem Schlaganfall einsetzt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Antiinfektivums und/oder Immunmodulators zur Herstellung eines Mittels und oder einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall. Es sind erfindungsgemäß Mittel und pharmazeutische Zubereitungen zur präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall entwickelt worden, die als wirksame Komponenten Antiinfektiva zur Prävention und Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Sepsis enthalten, vor allem aus den Klassen der Beta-Laktamantibiotika, Tetrazykline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, sowie der Fluorochinolone - und hier insbe-

sondere Moxifloxacin - sowie Zytokine (Interleukine, Interferone), Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (Beta-Blocker, Alpha-Sympathomimetika), Aktivatoren des Parasympathischen Nervensystems, Endotoxinbinder (Lipopolysaccharid-bindendes Protein = LBP, BPI, rBPI21) und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten.

Die präventive Therapie mit Antiinfektiva (z.B. Moxifloxacin) innerhalb der ersten 7 Tage nach Erkrankungsbeginn stellt einen neuartigen Therapieansatz in der Behandlung von Schlaganfallpatienten dar, der geeignet ist, Letalität und Morbidität dieser Erkrankung zu senken.

Die häufig auftretenden Infektionskomplikationen führen zu einem verzögerten akutstationären Verlauf und verhindern damit die notwendige und effektive Frührehabilitation. Zudem bedingen sie zu einem großen Teil die relativ hohe Letalität nach akutem Schlaganfall (Henon et al. 1995, Katzan et al. 2003)) und verursachen des weiteren Fieber, das als unabhängiger Risikofaktor einen ungünstigen Verlauf nach akutem Schlaganfall verursacht (Castillo et al. 1998). Die Behandlung dieser Komplikationen vermindert daher Letalität und Morbidität nach akutem Schlaganfall.

Patienten mit einem akuten Schlaganfall werden zum frühesten möglichen Zeitpunkt spätestens jedoch innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Symptomatik erfindungsgemäß mit einem Antiinfektivum, insbesondere einem Breitbandantibiotikum, insbesondere einem Antibiotikum (Moxifloxacin) oder mehreren Antiinfektiva behandelt. Damit wird die direkte und indirekte Letalität und Morbidität vermindert. Die präventive Antiinfektivatherapie soll über 1-7 Tage erfolgen. Die bevorzugte Dosierung richtet sich nach der jeweils üblichen wirksamen Tagesdosis des/der Antiinfektiva zur Behandlung der o.g. Infektionen. Das Antiinfektivum wird bevorzugterweise oral oder parenteral verabreicht. Moxifloxacin wird in der Dosierung 400 mg einmal am Tag oral oder parenteral verabreicht.

Das zur Anwendung kommende Antiinfektivum kann ein oder mehrere Antibiotika in pharmazeutischer Zubereitung enthalten. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden mehrere verschieden Antiinfektiva kombiniert.

Bevorzugt werden die Antibiotika aus den Klassen der Beta-Laktamantibiotika, Tetrazykline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, sowie der Fluorochinolone.. Hiervon werden besonders bevorzugt Breitbandantibiotika, besonders Betalaktamantibiotika, Fluorochinolone und Carbapeneme. Am bevorzugtesten kommt Moxifloxacin (*1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbonsäure*) zur Verwendung da Moxifloxacin die beim Schlaganfall-Patienten auftretenden Infektionserreger erfasst und nur einmal pro Tag appliziert werden muss.

Die erfindungsgemäße Verwendung eines Antiinfektivums zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall ist für Säugetiere, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere für den Menschen nutzbringend. Nebst der Hauptanwendung im humanen Bereich können demgemäß gleichermaßen vetereninärmedizinische Produkte bzw. Medikamente hergestellt werden.

Bevorzugt wird die Verwendung eines Antiinfektivums zum Schutz vor Infektionen - Pneumonien, Harnwegsinfektionen und / oder Sepsis - nach akutem Schlaganfall.

Gemäß der vorliegenden Erfindung kommt ein Immunmodulator zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur Anwendung der dadurch gekennzeichnet ist, dass dieser ausgewählt sein kann aus der Gruppe, welche Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS und / oder Aktivatoren des Parasympathischen Nervensystems umfassen. Diese haben die Fähigkeit eine Immundepression, insbesondere den sogenannten Th1/Th2 Shift zu verhindern oder zu kompensieren. Bevorzugt werden Interferone, Interleukine und Betarezeptorenblocker angewendet werden. Am bevorzugtesten sind der β -Blocker Propranolol, das Interferon IFN- γ , der Endotoxinbinder rBPI-21, Lipopolysaccharid-bindendes Protein = LBP, sowie inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikel.

Der oder die Immunmodulatoren werden zur Herstellung eines Medikamentes bzw. pharmazeutischen Formulierung gemäß der Erfindung verwendet die zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere beim Menschen dienen kann.

Die Erfindung sieht auch die Verwendung eines oder mehrerer Antiinfektiva und eines oder mehrerer Immunmodulatoren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven, antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall vor wobei das Antiinfektivum ausgewählt sein kann aus der Gruppe welche Breitbandantibiotika umfasst und der Immunmodulator ausgewählt ist aus der Gruppe welche Inhibitoren des SNS, Zytokine, Endotoxinbinder und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln umfasst. Bevorzugt ist das Antiinfektivum Moxifloxacin und der Immunmodulator IFN- γ .

Die Erfindung kann auch in Form eines Kits vorliegen, dieser umfasst in getrennter oder kombinierter Form eine Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Immunmodulator welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS und ein Antiinfektivum welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Beta-Laktamantibiotika, Tetracycline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine, sowie der Fluorochinolone.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Behandlung von Patienten nach akutem Schlaganfall, mit dem Ziel, die Letalität zu senken, wobei auch Infektionen nach dem Schlaganfall verhindert werden sollen. Hierbei wird einem Patienten welcher diese Behandlung benötigt, also einen Schlaganfall erlitten hat eine wirksame Dosis eines Antiinfektivums und/oder eines Immunmodulators verabreicht. Bevorzugt wird dem Patienten die Dosis direkt nach dem Schlaganfall verabreicht. Es können auch Kombinationen aus einem oder mehreren Antiinfektiva verabreicht werden und einem oder mehreren Immunmodulatoren. Bevorzugt werden folgende Kombinationen aus einem oder mehreren Breitbandantibiotika sowie aus einem oder mehreren Zytokinen und /oder Endotoxinbindern und/oder Parapox-ovis-Viruspartikeln. An den folgenden 1-7 Tagen sollen die jeweils üblichen Tagesdosen der o.g. Antiinfektiva (1mg- 100g) und Immunmodulatoren (1 μ g-100g) verwendet werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Mittel kann durch bekannte Formulierungen geschehen, also Formulierungen, die *bis dato* für die jeweiligen Wirkstoffe zur Anwendung kam. Die Erfindung sieht aber auch vor, neue Formulierungen zu erstellen, die speziell für die Infarktpatienten geeignet sind, z.B. für intrathekale, nasale, intramuskuläre, intratracheale, intrabronchiale, subcutane, intravenöse, intraarterielle, permucosale, enterale und orale.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Mittel kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerolsole, Pillen, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Mittelkonzentration jeweils in einer Konzentration vorliegen wie sie für diese Mittel üblicherweise bisher angewendet wurde, bzw. von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen. Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Mittel mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfsstoffe verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe erwähnt seien z.B. Wasser, nicht-toxische Lösungsmittel, wie Parafin, (z.B. Erdölfraktionen), Pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole, (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerde, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure, und Natriumsulfat). Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bevorzugt oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung der erfindungsgemäßen Medikamente können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine, und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Erfindung umfasst ferner einen Kit umfassend in getrennter Form eine Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Immunmodulator welcher ausgewählt sein kann, aus der

obig beschriebenen Gruppe der Immunmodulatoren und ein Antiinfektivum welches ausgewählt sein kann, aus der obig beschriebenen Gruppe der Antiinfektiva.

Die Erfindung umfasst ferner die Verwendung von Immunmodulatoren und Antiinfektiva zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bzw. Medikamentes, welcher beide Stoffe enthält. Gleichmaßen können von beiden Wirkungsgruppen mehrere vorhanden sein. Bevorzugt sind Breitbandantibiotika sowie Inhibitoren des SNS und / oder Aktivatoren des Parasympathischen Nervensystems und / oder Zytokinen und / oder Endotoxinbindern und / oder Parapox-ovis-Viruspartikeln.

Bevorzugtere Kombinationen sind Beta-Laktamantibiotika, Fluorochinolone und Carbapeneme und / oder Zytokinen. Am Bevorzugtesten sind Moxifloxacin IFN- γ .

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiele Antiinfektivum

Beispiel 1A: Mausmodell der zerebralen Ischämie

Nach dem Mausmodell der zerebralen Ischämie, einem generell akzeptiertem Modell des ischämischen Schlaganfalls, wurden Mäuse MCAO-operiert. Dabei wird die A.cerebri media für ca. 60 min verschlossen und es entsteht ein für das Modell typischer zerebraler Infarkt. Als Kontrolle dient die sogenannte Sham-Operation, bei der die Tiere gleichfalls MCAO-operiert werden, die A.cerebri media jedoch nur für ca. 1 min verschlossen wird. Ansonsten sind beide Paradigmen identisch. Damit kann der perioperative Stress als systematischer Fehler für die folgenden Ergebnisse als sicher ausgeschlossen gelten.

Figur 1 zeigt, dass die Mäuse 3 Tage nach Schlaganfall eine Bakteriämie und eine Pneumonie mit einer bakteriellen Infektionslast (mehr als 95% Escherichia coli) von $2 \cdot 10^4$ bzw. $4 \cdot 10^6$ Kolonie-formenden Einheiten/ml (CFU/ml) haben. Im Gegensatz dazu wird keine Infektion in den Kontrolltieren (Sham-operiert) gefunden. Figur 2 zeigt den typischen Zeitverlauf für die Schlaganfall-induzierten spontanen bakteriellen Infektionen. Eine signifikante bakterielle Infektionslast wird ca. 24 Stunden nach dem Schlaganfall beobachtet.

Die Schlaganfalltiere entwickeln innerhalb der ersten 12 Stunden (h) nach dem Schlaganfall Fieber und beginnen nach weiteren 12 h eine hypotherme Körpertemperatur zu bekommen (Figur 3, Vektor-Gruppe). Im weiteren Verlauf entwickelt sich aus der Bakteriämie/Pneumonie das Bild einer Sepsis, an der die Tiere nach 4-6 Tagen versterben (Figur 4, Vektor-Gruppe).

Beispiel 2A: Einsatz eines Antiinfektivums

Durch eine präventive Therapie mit Hilfe des Antiinfektivums Mezlocillin plus Sulbactam wurden mittels eines sehr frühen – 0 bis 12 h nach akutem Schlaganfall - Behandlungsschemas sowohl die Infektionen (Daten nicht gezeigt) verhindert als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

Beispiel 3A: Einsatz von Mezlocillin plus Sulbactam

Durch eine präventive Therapie in Anlehnung an Beispiel 2 unter Einsatz von Mezlocillin plus Sulbactam wurden mittels eines späteren – 12 bis 24 h nach akutem Schlaganfall - Behandlungsschemas sowohl die Infektionen verhindert (Daten nicht gezeigt) als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

Beispiel 4A: Einsatz von Imipenem plus Cilastatin

Durch eine präventive Therapie in Anlehnung an Beispiel 2 unter Einsatz von Imipenem plus Cilastatin wurden mittels eines sehr frühen – 0 bis 16 h nach akutem Schlaganfall - Behandlungsschemas sowohl die Infektionen verhindert (Daten nicht gezeigt) als auch Fieber/Hyperthermie und insbesondere Letalität nach Schlaganfall signifikant reduziert.

Beispiel 5A: Einsatz von Moxifloxacin

Durch eine präventive Therapie mit Moxifloxacin wurden durch ein sehr frühes (0-12 h nach akutem Schlaganfall) als auch in einem etwas späteren (12-24 h nach akutem Schlaganfall) Behandlungsschema sowohl die Infektionen (Pneumonie, Sepsis) verhindert als auch Fieber/Hyperthermie, Letalität und insbesondere auch das neurologische Defizit nach Schlaganfall signifikant reduziert (Figuren 3 bis 5).

Ausführungsbeispiele Immunmodulation

Beispiel 1B: Mausmodell der zerebralen Ischämie

Nach dem Mausmodell der zerebralen Ischämie wurden Mäuse MCAO-operiert, wobei die A.cerebri media für ca. 60 min verschlossen wird und ein für das Modell typischer zerebraler Infarkt entsteht. Als Kontrolle dient die sogenannte Sham-Operation, bei der die Tiere gleichfalls MCAO-operiert werden, die A.cerebri media jedoch nur für ca. 1 min verschlossen wird. Ansonsten sind beide Paradigmen identisch. Damit kann der perioperative Stress als systematischer Fehler für die folgenden Ergebnisse als sicher ausgeschlossen gelten.

Figur 6 zeigt, dass die Mäuse innerhalb eines halben Tages nach dem Schlaganfall eine deutliche Reduktion in der Zahl ihrer im Blut zirkulierenden Lymphozyten (im Detail: B-Zellen, T-Zellen und NK-Zellen) erfahren (Fig 6:a-c). Diese schwere Lymphopenie hält mindestens 14 Tage lang an und betrifft auch die Milz und den Thymus (Fig 6: d – g), welche wesentliche immunologische Reifungsorgane sind. Neben der rein numerischen Abnahme findet sich auch eine funktionelle Beeinträchtigung mit Störung der Zytokinsekretionskapazität nach Stimulation (Fig 6: h und j). Neben der Monozytenfunktionsstörung, welche sich in einer $\text{TNF-}\alpha$ - Sekretionsstörung für 2 Tage nach LPS-Stimulation ausdrückt, ist eine Lymphozytenalteration nach ConA-Stimulation nachweisbar, die 14 Tage nach dem Schlaganfall anhält und im Wesentlichen einen Th1 - zu Th2 – Shift bedingt (veränderte $\text{IFN-}\gamma$ / IL4 – Ratio), was einen Verlust an proinflammatorischer Potenz bedeutet. Auch die Sham-operierten Tiere weisen Veränderungen vorgenannter Parameter auf, jedoch sind diese kleiner. B- und NK-Zellen fallen nach dem OP-Streß etwas nur im Blut ab. In der Milz und im Thymus lassen sich stressbedingt keine wesentlichen Veränderungen ausmachen und die funktionellen Parameter der Monozyten und Lymphozyten bleiben auf Kontrollniveau. Figur 1 und 2 zeigen, dass die Mäuse 3 Tage nach Schlaganfall eine Bakteriämie und eine Pneumonie mit einer bakteriellen Infektionslast (mehr als 95% Escherichia coli) von $2 \cdot 10^5$ bzw. $4 \cdot 10^7$ Kolonie-formenden Einheiten/ml (CFU/ml) haben. Im Gegensatz dazu wird keine Infektion in den Kontrolltieren (Sham-operiert) gefunden.

Beispiel 2B: Blockade des SNS durch Gabe von Propranolol (einem unspezifischen Betablocker) nach experimentellem Maus - Schlaganfall konnte der Abfall der T- und NK - Zellen verhindert werden und das Ausmaß der B-Zelllymphopenie deutlich reduziert werden (Fig 7). Außer dem verhindert die Blockade des SNS durch Propranolol (30mg/kg Körpergewicht) auch die Funktionsstörung der verbleibenden Monozyten ($\text{TNF-}\alpha$ - Sekretion) und Lymphozyten ($\text{IFN-}\gamma$ / IL4 – Ratio) (Fig 7). Die Blockade des SNS kann ebenso die Entstehung der Infektionen in Lunge (Pneumonie) und Blut (Sepsis) verhindern (Fig 7). Die Propranololdosis

(Angaben in mg/kg Körpergewicht), die zur Verhinderung bzw. drastischen Reduktion der bakteriellen Infektionen notwendig ist, verhindert auch die gestörte INF- γ Sekretion der Lymphozyten (Figur 8). Dabei ist die Gabe von Propranolol sehr frühzeitig (unmittelbar bis 12 Stunden) nach dem Schlaganfall notwendig. Eine Gabe 24 Stunden nach dem Ereignis bleibt ohne Wirkung (Figur 8). Eine frühe (vor dem Schlaganfall) chemische Sympathikolyse durch 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) verhindert ebenfalls die Schlaganfall-induzierte gestörte INF- γ Funktion der Lymphozyten und blockt die schweren bakteriellen Infektionen (Figur 8).

Beispiel 3B: Gabe von Zytokinen

Durch die Gabe von IFN- γ (2 μ g) konnte sowohl die Keimzahl in der Lunge als auch noch deutlicher die Keimzahl im Blut reduziert werden (Figur 9).

Beispiel 4B: Gabe eines β -Blockers

Durch die Gabe von Propranolol (30mg/kg Körpergewicht) konnten nicht nur die Infektionen verhindert werden (Figuren 7 und 8) sondern auch das Überleben nach Schlaganfall drastisch verbessert werden (Figur 10).

Legende zu den Figuren

Figur 1: Bakteriämie und Pneumonie 3 Tage nach experimentellem Schlaganfall

Figur 2: Früher Verlauf von Bakteriämie und Pneumonie nach experimentellem Schlaganfall

Figur 1B: Zelldifferenzierung mittels FACS-Analyse aus Blut (a-c), Milz (d-f) und Thymus (g) und Lymphozytenfunktionstests von Monozyten (h) und T-Zellen (i).

Figur 3: Hyper- und Hypothermie nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels Antiinfektivum.

Figur 4: Letalität nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels eines Antiinfektivums

Figur 5: Neurologisches Defizit nach experimentellem Schlaganfall und dessen effektive Verhinderung durch eine frühe präventive Therapie mittels eines Antiinfektivums

Figur 6: Zelldifferenzierung mittels FACS-Analyse aus Blut (a-c), Milz (d-f) und Thymus (g) und Lymphozytenfunktionstests von Monozyten (h) und T-Zellen (i).

Figur 7: Verhinderung der Lymphopenie (a), Lymphozytenfunktionsstörung (b) und Entstehung schwerer Infektionen (c) durch pharmakologische Sympathikusblockade.

Figur 8: Dosis- und Zeit-abhängige Verhinderung der Entstehung schwerer bakterieller Infektionen (a) und der Lymphozytenfunktionsstörung (b) durch pharmakologische Sympathikusblockade.

Figur 9: Attenuierung der Infektionsschwere in Lunge und Blut (Zahl der CFU) durch Gabe eines Zytokins (INF- γ).

Figur 10: Letalität nach experimentellem Schlaganfall und deren effektive Verhinderung durch eine frühe Immunmodulation mittels eines β -Blockers.

Literaturverzeichnis

- Bucher A (2000). Hand hygiene-is hand disinfection the best solution. *Tidsskr Nor Laegeforen* 120:472-5
- Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M (1998). Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 29:2455-2460.
- Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP (1996). Complications after acute stroke. *Stroke* 27:415-20
- Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, Bassiakos Y, Vemmos K (1999). Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 246:203-9
- Grau AJ, Buggle F, Schnitzler P, Spiel M, Lichy C, Hacke W (1999). Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 171:115-20
- Hata R, Mies G, Wiessner C, Fritze K, Hesselbarth D, Brinker G, Hossmann KA (1998). A reproducible model of middle cerebral artery occlusion in mice: hemodynamic, biochemical, and magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:367-75
- Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP (1995). Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 26:392-8
- Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE Jr, Haley EC Jr (1998). Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 29:447-53
- Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW (2003). The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 60:620-5
- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G (2000). Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 31:1223-9
- Smyth ET, Emmerson AM (2000). Surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect* 45:173-84
- Wright AJ (1999). The penicillins. *Mayo Clin Proc* 74:290-307
- Yrjanheikki J, Keinänen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J. (1998). Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15769-74

- Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. (1999). A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:13496-500.
- Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ (2002). A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 62:13-59

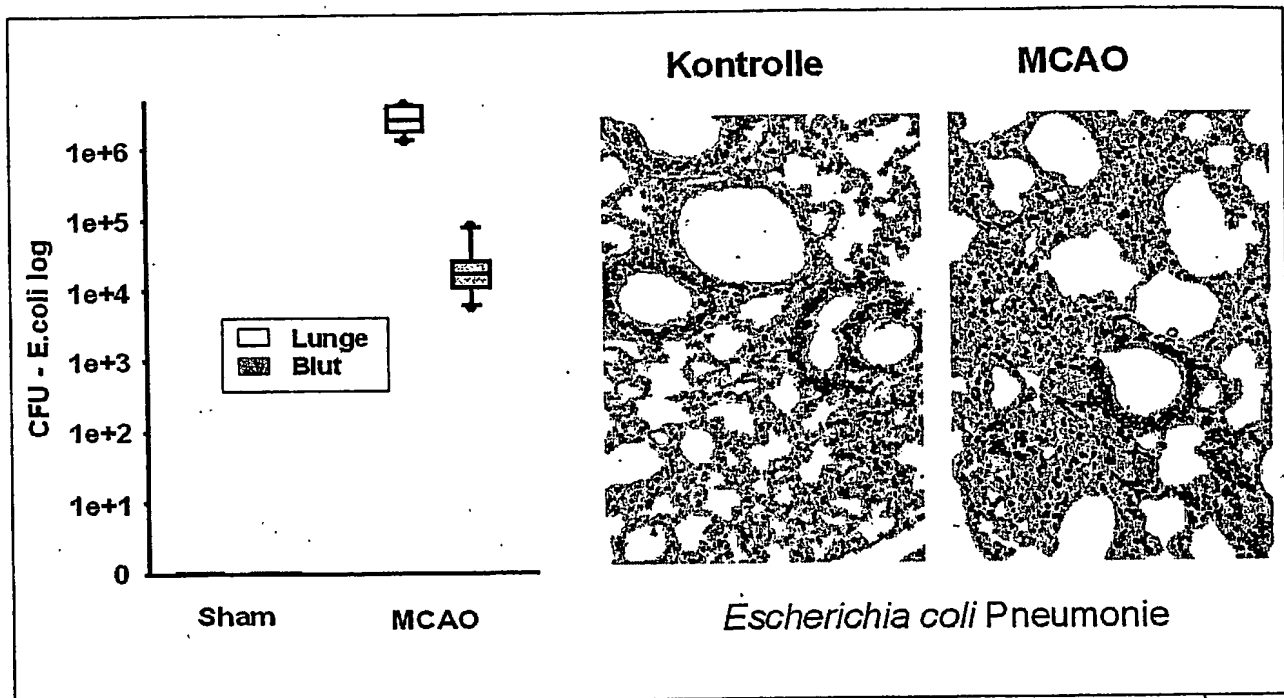
Patentansprüche

1. Verwendung eines oder mehrerer Antiinfektiva und/oder eines oder mehrerer Immunmodulatoren zur Herstellung eines Mittels und/oder einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall.
2. Verwendung eines Antiinfektivums nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Antiinfektivum ein oder mehrere Antibiotika in pharmazeutischer Zubereitung enthält.
3. Verwendung eines Antiinfektivums nach Anspruch 2, wobei das oder die Antibiotika aus den Klassen der Beta-Laktamantibiotika, Tetrazykline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine und / oder der Fluorochinolone ausgewählt sein können.
4. Verwendung eines Antiinfektivums nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Moxifloxacin (*1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxochinolin-3-carbon-säure*) enthalten ist.
5. Verwendung eines Antiinfektivums nach Anspruch 3 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, wobei Mezlocillin und Sulbactam zusammen verwendet werden.
6. Verwendung eines Antiinfektivums nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere beim Menschen.
7. Verwendung eines Antiinfektivums nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zum Schutz vor Infektionen, wie Pneumonien, Harnwegsinfektionen und / oder Sepsis, nach akutem Schlaganfall.
8. Verwendung eines Immunmodulators nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass der Immunmodulator ausgewählt ist aus der Gruppe, welche Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS oder Endotoxinbinder oder Parapox-ovis-Viurspartikel umfassen.

9. Verwendung nach Anspruch 8 wobei der oder die Immunmodulatoren ausgewählt sind aus der Gruppe, welche Interferone und Betarezeptorenblocker umfassen.
10. Verwendung nach Anspruch 8 wobei Propranolol und/oder IFN- γ zur Anwendung kommt(en).
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Herstellung von Mitteln und / oder pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall bei Säugetieren, besonders bei Haus- und Nutztieren, insbesondere beim Menschen.
12. Verwendung eines oder mehrerer Antiinfektiva und eines oder mehrerer Immunmodulatoren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitungen zur präventiven, antiinfektiven Therapie nach akutem Schlaganfall nach einem der obigen Ansprüche wobei das Antiinfektivum ausgewählt sein kann aus der Klasse welche Betalaktamantibiotika, Tetracykline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine sowie der Fluorochinolone umfasst und der Immunmodulator ausgewählt ist aus der Gruppe welche Zytokine (Interleukine, Interferone), Inhibitoren des Sympathischen Nervensystems (Beta-Blocker, Alpha-Sympathomimetika), Endotoxinbin-der und inaktivierte Parapox-ovis-Viruspartikeln umfasst.
13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das Antiinfektivum Moxifloxacin ist und der Immunmodulator IFN- γ ist.
14. Kit umfassend in getrennter oder kombinierter Form eine Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Immunmodulator welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Zytokine und / oder Inhibitoren des SNS und ein Antiinfektivum welcher ausgewählt sein kann, aus der Gruppe der Beta-Laktamantibiotika, Tetracykline, Aminoglykoside, Linkosamine, Glykopeptide, Makrolide, Carbapeneme, Oxazolidinone, Streptogramine und / oder der Fluorochinolone.

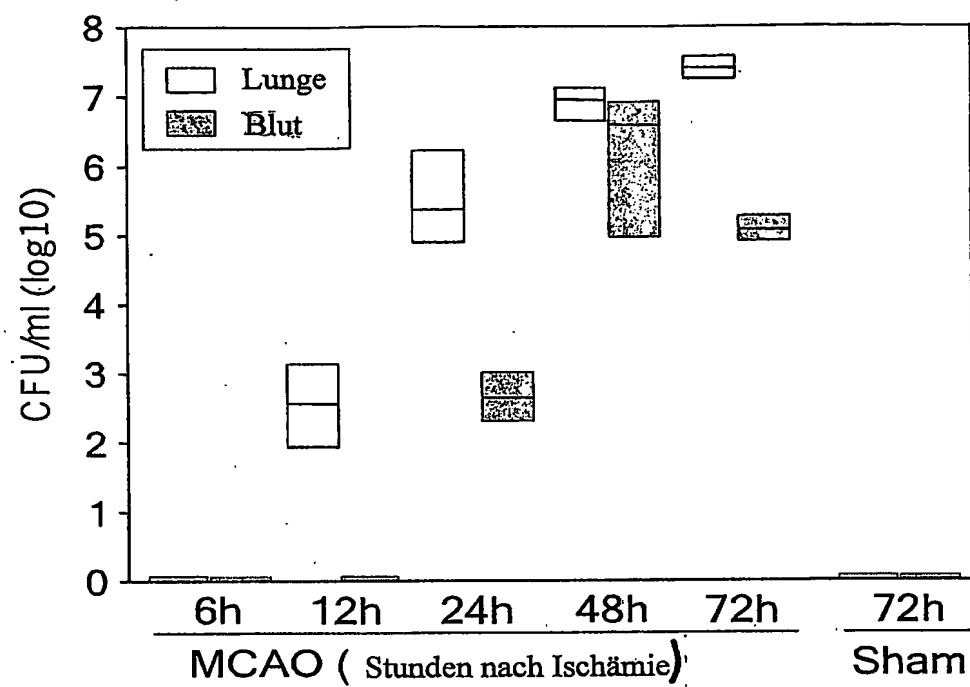
Figur 1:

1 / 10



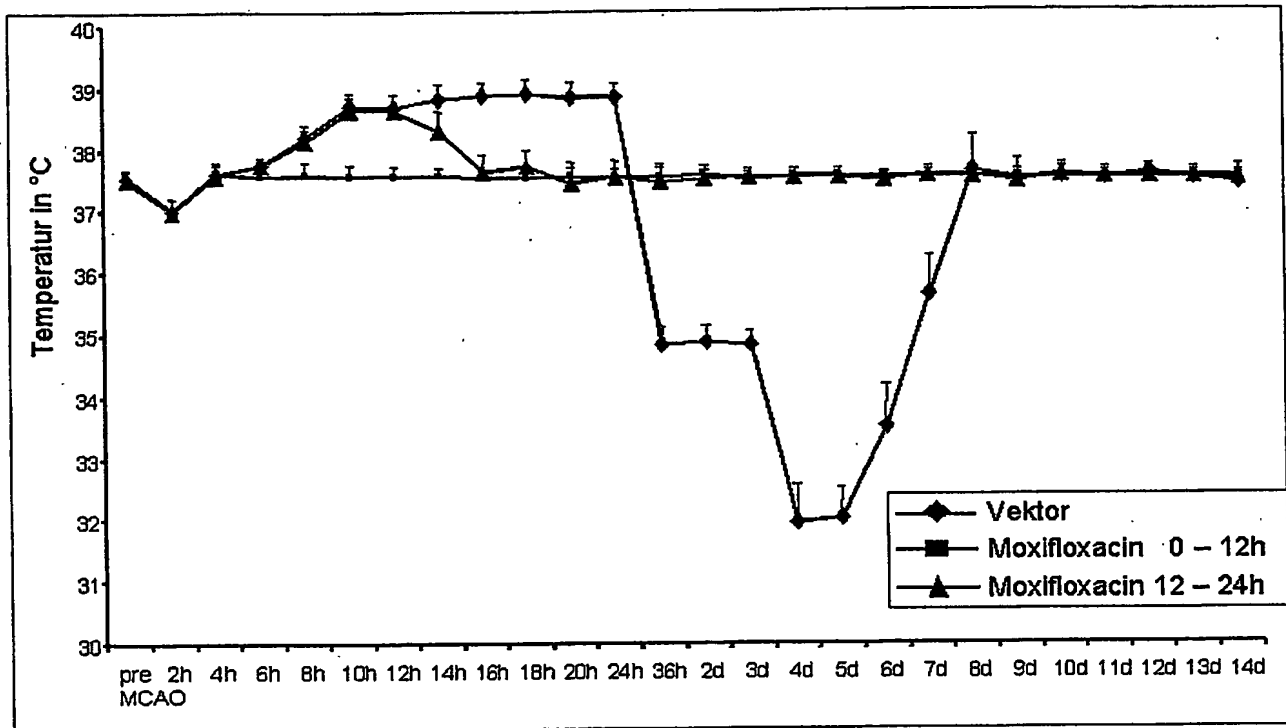
Figur 2:

2 / 10



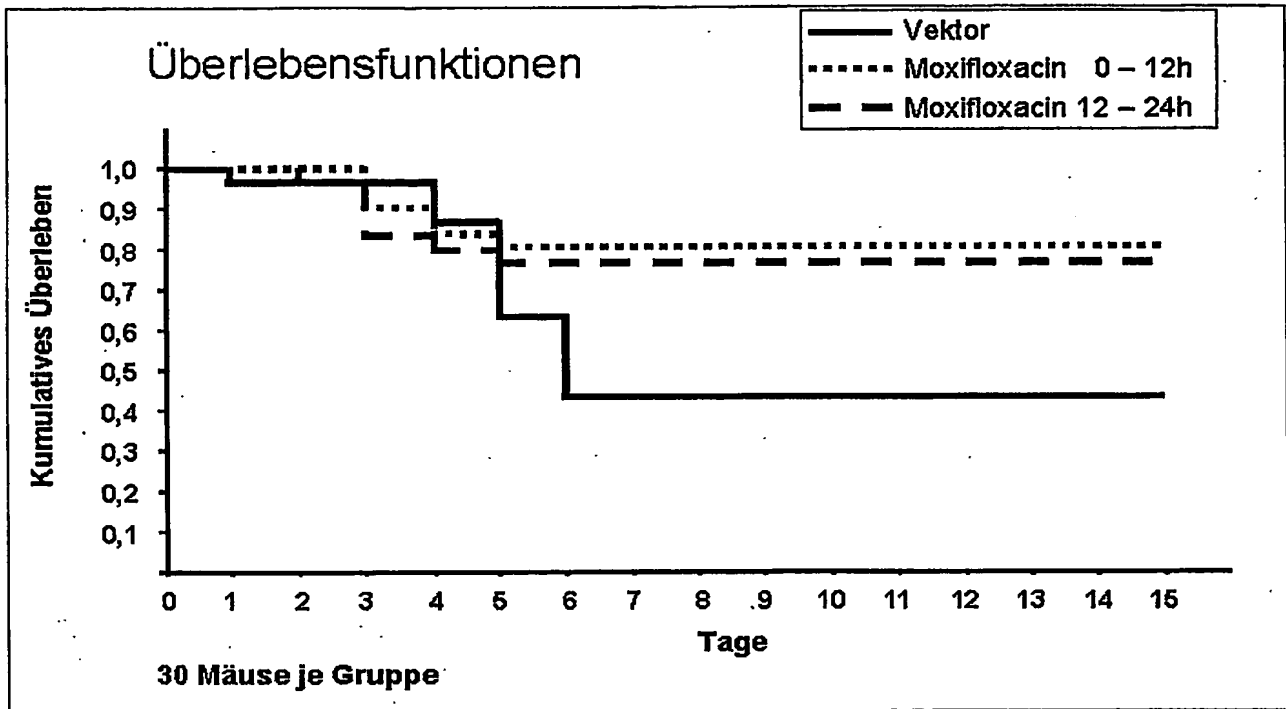
Figur 3:

3 / 10



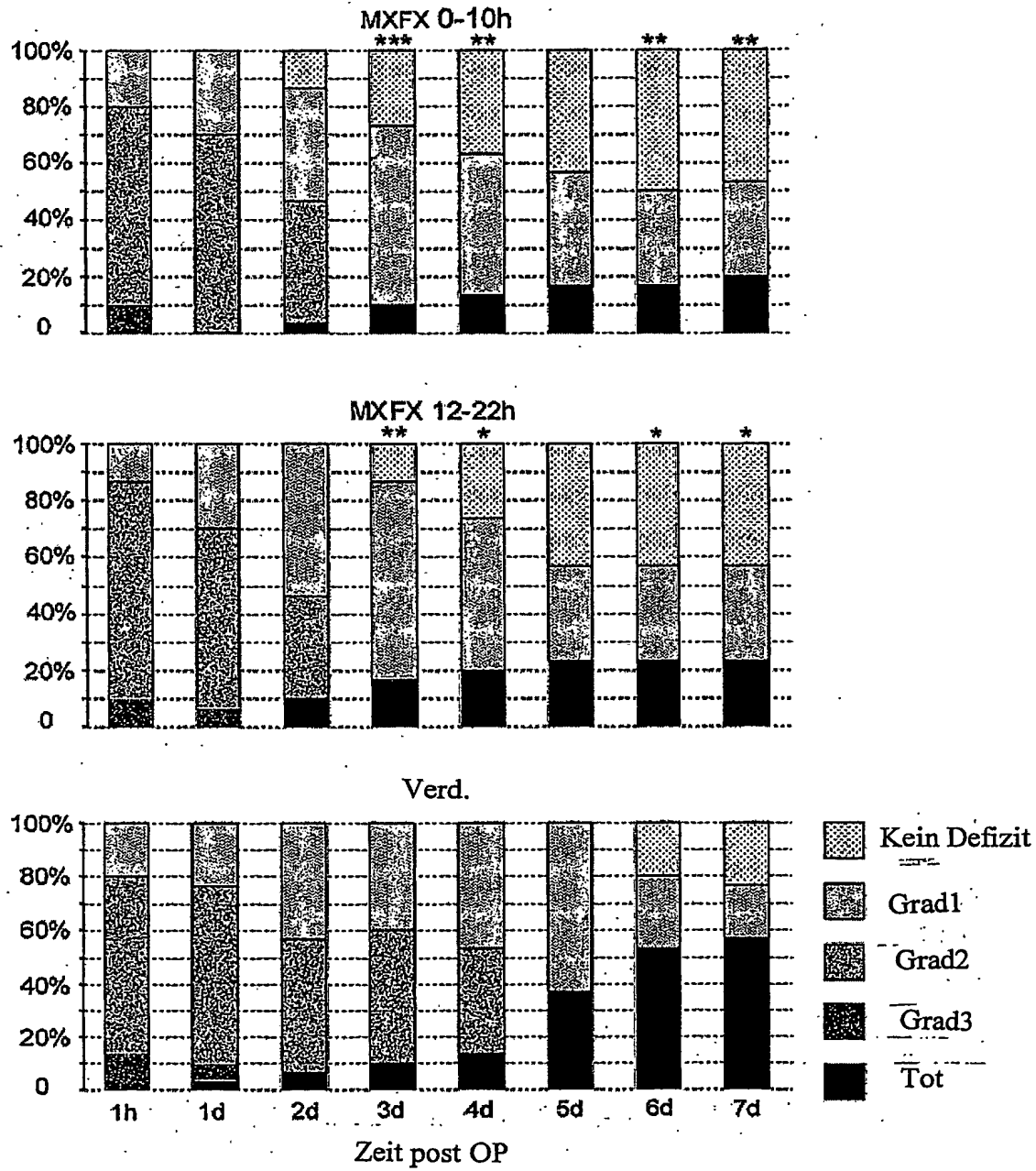
Figur 4:

4 / 10



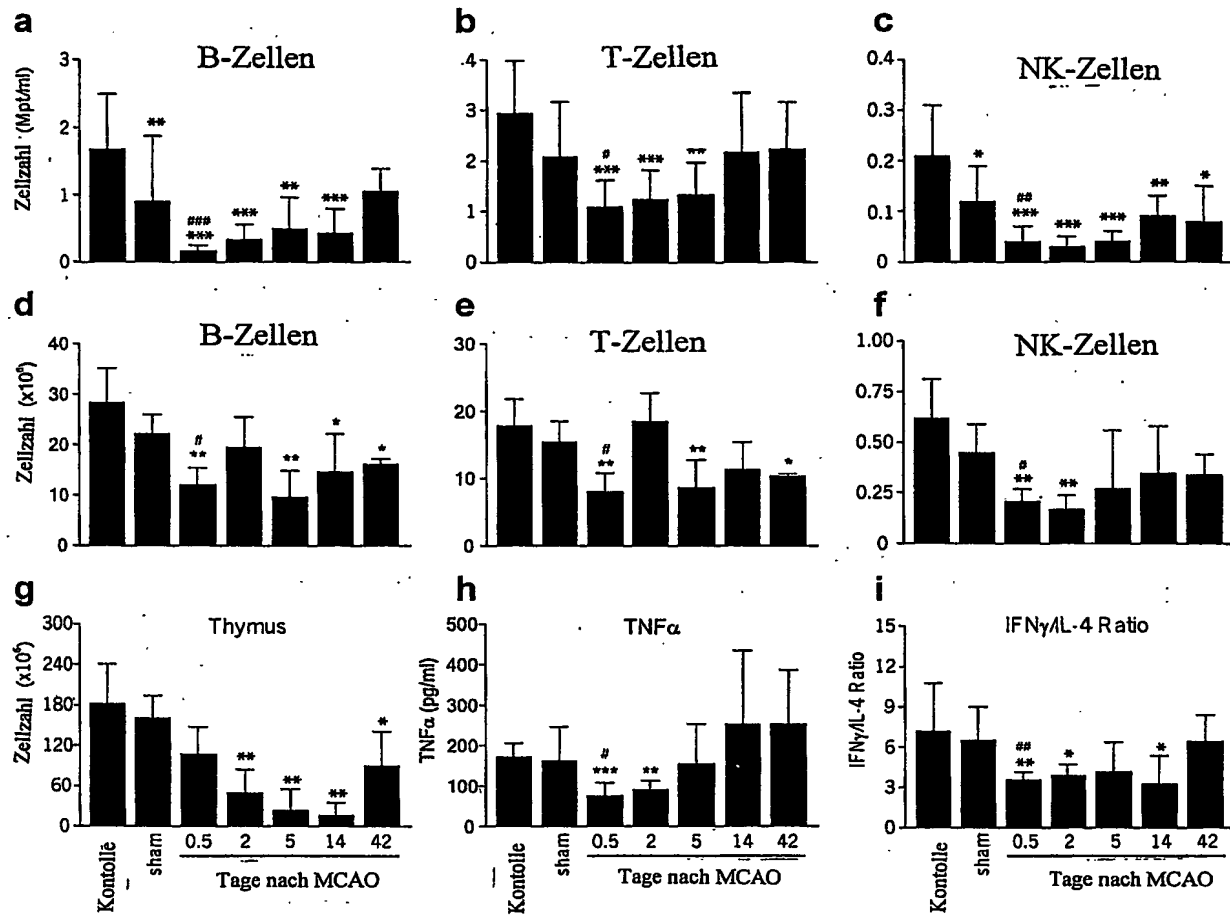
Figur 5:

5 / 10



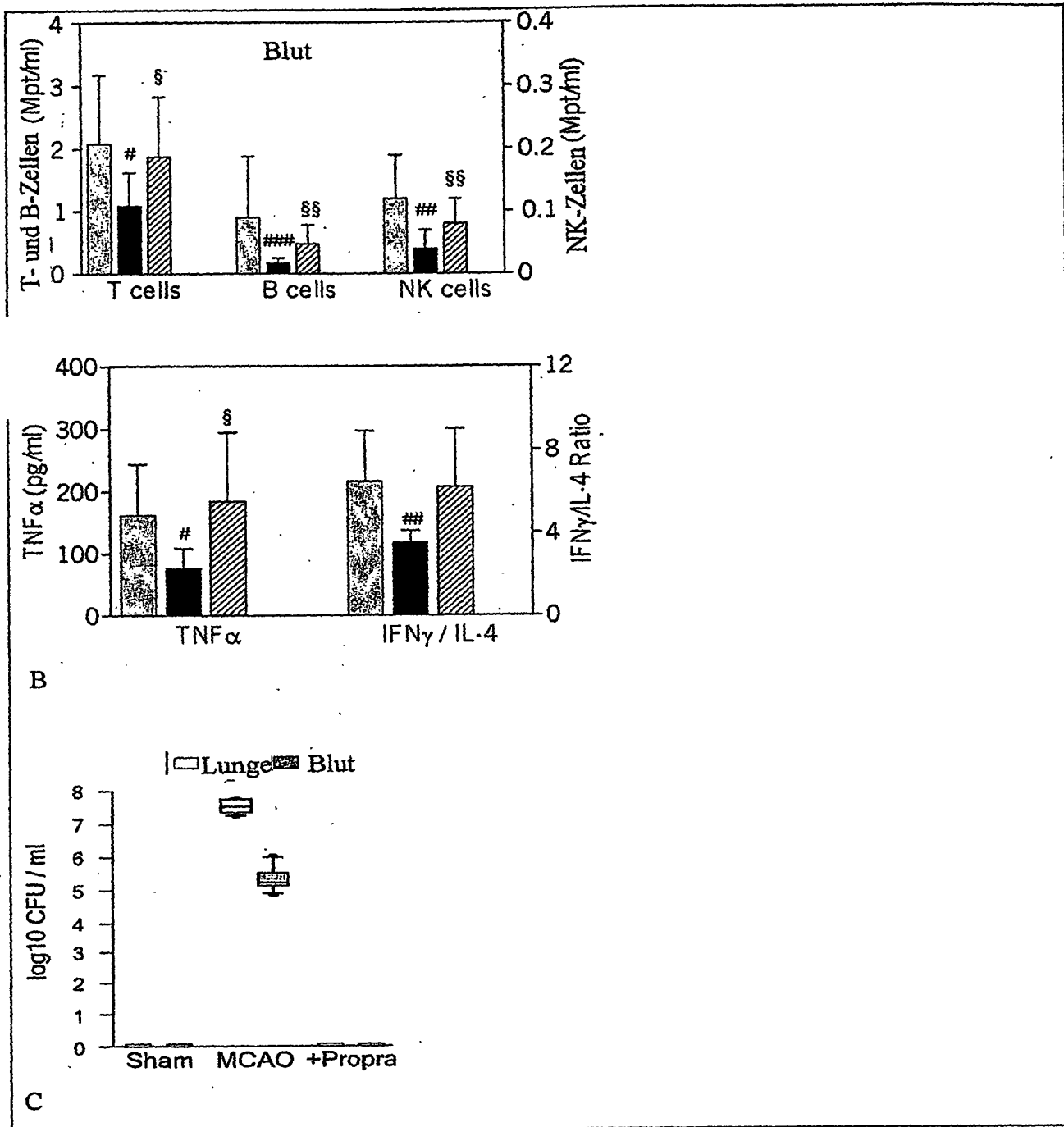
Figur 6:

6 / 10



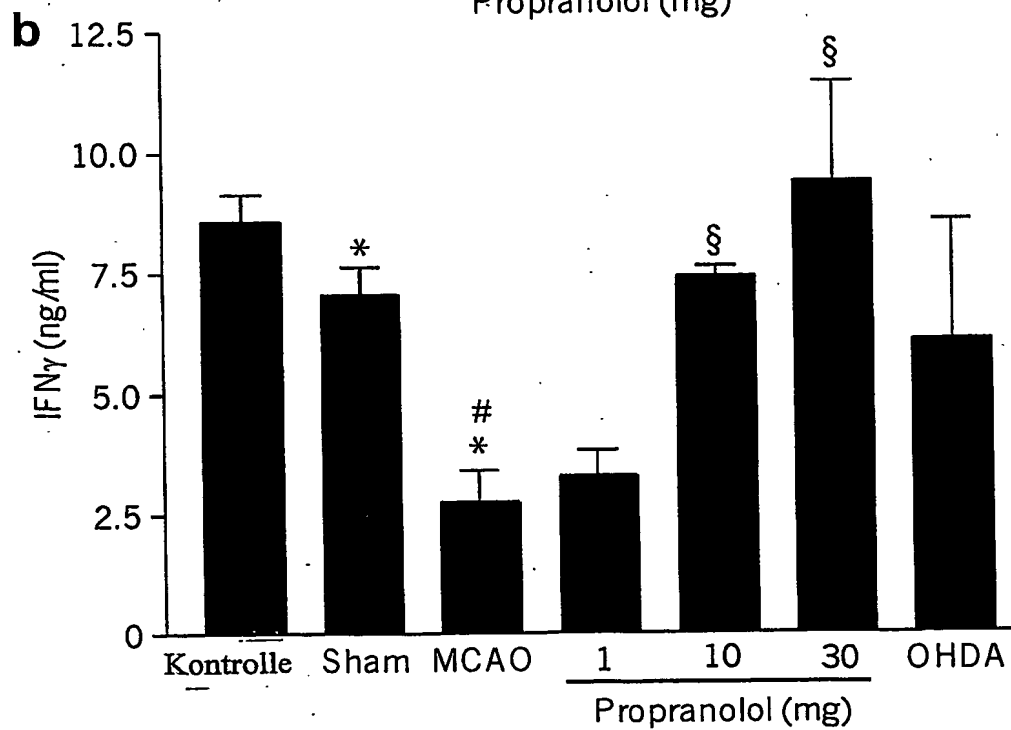
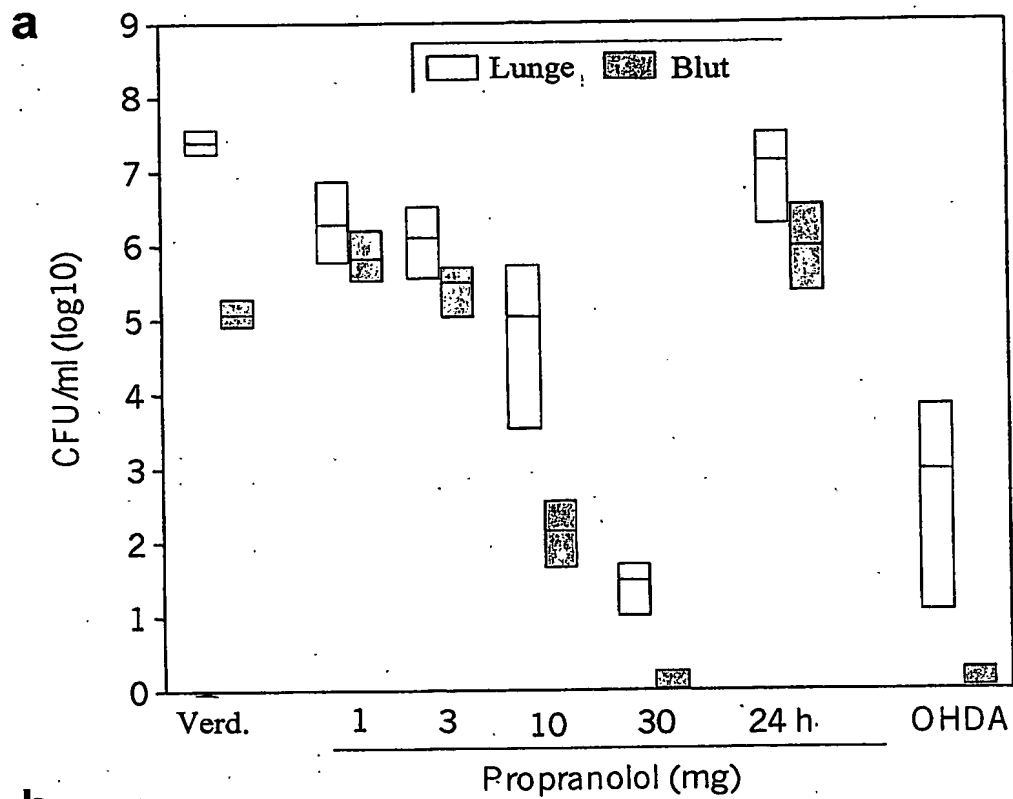
Figur 7:

7/ 10



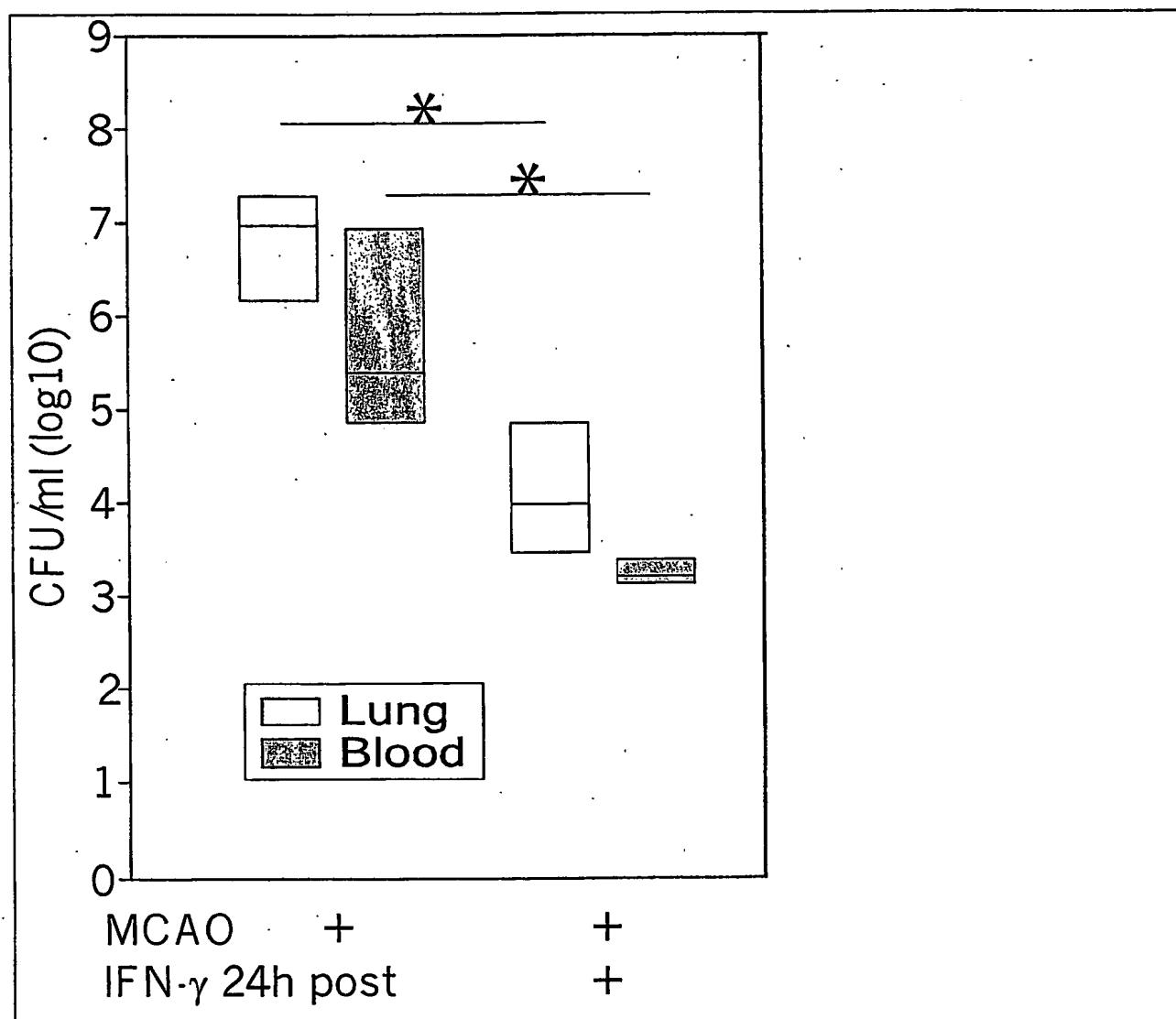
Figur 8:

8 / 10



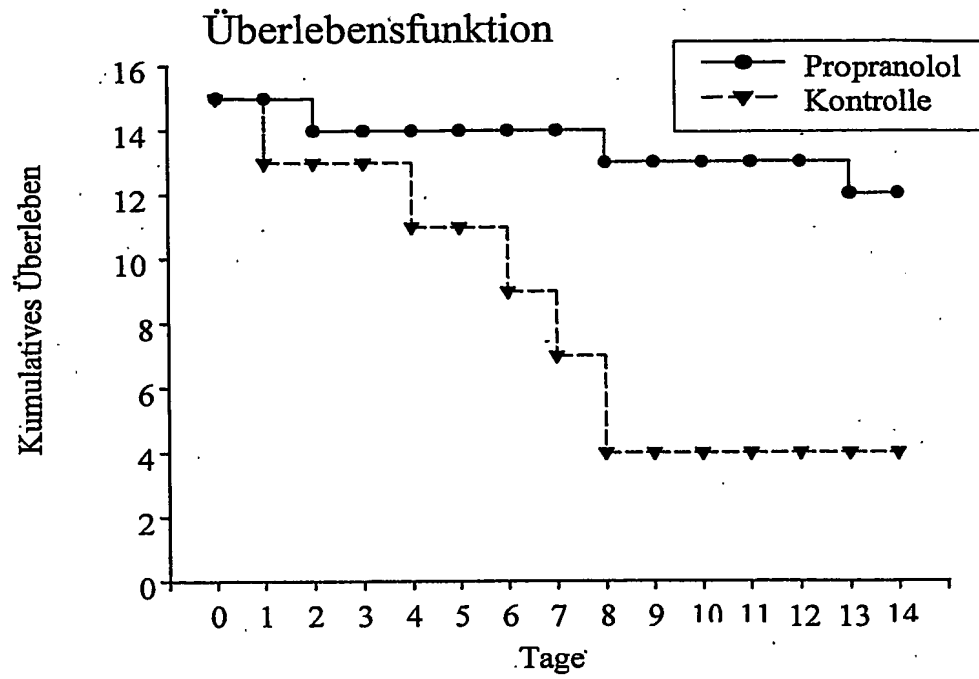
Figur 9:

9/10



Figur 10:

10 / 10



15 Mäuse je Gruppe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4709 A61K31/43 A61K31/403 A61K31/198 A61K31/138
A61K38/21 A61P9/10 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 10465 A (MAHLER HANS FRIEDRICH ;KUEHN BERND (DE); BAYER AG (DE); EISELE MIC) 15 February 2001 (2001-02-15) abstract; claim 11	1-4, 6, 7, 11, 14
X	GIROIR B P ET AL: "Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis" LANCET, XX, XX, vol. 350, no. 9089, 15 November 1997 (1997-11-15), pages 1439-1443, XP004264991 ISSN: 0140-6736 page 1439, column 2, last paragraph -page 1440, column 1, paragraph 1 -/-	1, 6-8, 11, 14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2003

Date of mailing of the international search report

05/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02246

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 12500 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;VON BAEHR RUEDIGER (DE); VOLK HANS DIETE) 2 May 1996 (1996-05-02) page 5, paragraph 3 page 3, paragraphs 5,6; claims 1,2,6,7	1-3, 6-12,14
X	"Application of a new fluoroquinolone, moxifloxacin (Avalox(R)) for the treatment of chronic bronchitis" NOTFALL MEDIZIN 1999 GERMANY, vol. 25, no. 11, 1999, page 478 XP009013170 ISSN: 0341-2903 column 3	1-4,6,7, 11,14
X	YRJANHEIKKI JUHA ET AL: "A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, vol. 96, no. 23, 9 November 1999 (1999-11-09), pages 13496-13500, XP002246594 Nov. 9, 1999 ISSN: 0027-8424 abstract	1-3,6,14
X	ALLEWELT M ET AL: "'Diagnosis and therapy of abscess forming pneumonia!" THERAPEUTISCHE UMSCHAU. REVUE THERAPEUTIQUE. SWITZERLAND OCT 2001, vol. 58, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 599-603, XP009013149 ISSN: 0040-5930 abstract page 599, column 2, paragraph 2 page 602, column 2, last paragraph	1-4,6,7, 11,14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199908 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1999-081970 XP002246596 & CN 1 194 828 A (WANG W), 7 October 1998 (1998-10-07) abstract	1-3,5-7, 14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02246

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FONG I W: "Antibiotics effects in a rabbit model of Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis." THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES. UNITED STATES JUN 2000, vol. 181 Suppl 3, June 2000 (2000-06), pages S514-S518, XP009013134 ISSN: 0022-1899 abstract page 514, column 1, paragraph 1 page 515, column 1, paragraph 2</p>	1-4,7,11,14
Y	<p>PANELLA P ET AL: "Monitoring of low urinary tract infections in patients hospitalized with neurological diseases!" ARCHIVIO ITALIANO DI UROLOGIA, ANDROLOGIA: ORGANO UFFICIALE 'DI! SOCIETA ITALIANA DI ECOGRAFIA UROLOGICA E NEFROLOGICA / ASSOCIAZIONE RICERCHE IN UROLOGIA. ITALY DEC 1994, vol. 66, no. 5, December 1994 (1994-12), pages 259-264, XP009013147 ISSN: 1124-3562 abstract page 262, column 2 -page 263</p>	1-14
Y	<p>DAVENPORT R J ET AL: "Complications after acute stroke." STROKE, 'Online! vol. 27, no. 3, 1996, pages 415-420, XP002246595 ISSN: 0039-2499 Retrieved from the Internet: <URL:http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/27/3/415> 'retrieved on 2003-06-18! abstract</p>	1-14
Y	<p>MARTYNOV YU S ET AL: "EARLY AND LATE POST STROKE PNEUMONIAS" ZHURNAL NEVROPATOLOGII I PSIKHIATRII IMENI S S KORSAKOVA, vol. 80, no. 11, 1980, pages 1628-1634, XP009013167 ISSN: 0044-4588 abstract</p>	1-14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02246

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHRYSON G E ET AL: "Hospital infections in diabetic patients with cerebral stroke."</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS,</p> <p>vol. 17, no. Supplement 1,</p> <p>June 2001 (2001-06), page S72 XP001152998</p> <p>22nd International Congress of Chemotherapy; Amsterdam, Netherlands; June 30-July 03, 2001</p> <p>ISSN: 0924-8579</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02246

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0110465	A	15-02-2001	DE 19937116 A1	08-02-2001
			AU 6159600 A	05-03-2001
			BG 106366 A	30-08-2002
			BR 0013010 A	30-04-2002
			CA 2378424 A1	15-02-2001
			CN 1368891 T	11-09-2002
			CZ 20020458 A3	12-06-2002
			EE 200200060 A	15-04-2003
			WO 0110465 A1	15-02-2001
			EP 1206281 A1	22-05-2002
			HU 0203619 A2	28-02-2003
			JP 2003506416 T	18-02-2003
			NO 20020526 A	01-02-2002
			SK 1682002 A3	04-06-2002
			US 6548079 B1	15-04-2003
WO 9612500	A	02-05-1996	DE 4437868 A1	25-04-1996
			AU 5095996 A	15-05-1996
			CA 2203255 A1	02-05-1996
			WO 9612500 A1	02-05-1996
			ZA 9508950 A	22-04-1996
CN 1194828	A	07-10-1998	NONE	

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02246

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/4709 A61K31/43 A61K31/403 A61K31/198 A61K31/138 A61K38/21 A61P9/10 A61P31/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 10465 A (MAHLER HANS FRIEDRICH ;KUEHN BERND (DE); BAYER AG (DE); EISELE MIC) 15. Februar 2001 (2001-02-15) Zusammenfassung; Anspruch 11	1-4,6,7, 11,14
X	GIROIR B P ET AL: "Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis" LANCET, XX, XX, Bd. 350, Nr. 9089, 15. November 1997 (1997-11-15), Seiten 1439-1443, XP004264991 ISSN: 0140-6736 Seite 1439, Spalte 2, letzter Absatz -Seite 1440, Spalte 1, Absatz 1	1,6-8, 11,14
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. Juli 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 05/08/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Ansaldo, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02246

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 12500 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ; VON BAEHR RUEDIGER (DE); VOLK HANS DIETE) 2. Mai 1996 (1996-05-02) Seite 5, Absatz 3 Seite 3, Absätze 5,6; Ansprüche 1,2,6,7	1-3, 6-12,14
X	"Application of a new fluoroquinolone, moxifloxacin (Avalox(R)) for the treatment of chronic bronchitis" NOTFALL MEDIZIN 1999 GERMANY, Bd. 25, Nr. 11, 1999, Seite 478 XP009013170 ISSN: 0341-2903 Spalte 3	1-4,6,7, 11,14
X	YRJANHEIKKI JUHA ET AL: "A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, Bd. 96, Nr. 23, 9. November 1999 (1999-11-09), Seiten 13496-13500, XP002246594 Nov. 9, 1999 ISSN: 0027-8424 Zusammenfassung	1-3,6,14
X	ALLEWELT M ET AL: "Diagnosis and therapy of abscess forming pneumonia!" THERAPEUTISCHE UMSCHAU. REVUE THERAPEUTIQUE. SWITZERLAND OCT 2001, Bd. 58, Nr. 10, Oktober 2001 (2001-10), Seiten 599-603, XP009013149 ISSN: 0040-5930 Zusammenfassung Seite 599, Spalte 2, Absatz 2 Seite 602, Spalte 2, letzter Absatz	1-4,6,7, 11,14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199908 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1999-081970 XP002246596 & CN 1 194 828 A (WANG W), 7. Oktober 1998 (1998-10-07) Zusammenfassung	1-3,5-7, 14

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>FONG I W: "Antibiotics effects in a rabbit model of Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis." THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES. UNITED STATES JUN 2000, Bd. 181 Suppl 3, Juni 2000 (2000-06), Seiten S514-S518, XP009013134 ISSN: 0022-1899 Zusammenfassung Seite 514, Spalte 1, Absatz 1 Seite 515, Spalte 1, Absatz 2 ---</p>	1-4,7, 11,14
Y	<p>PANELLA P ET AL: "'Monitoring of low urinary tract infections in patients hospitalized with neurological diseases!" ARCHIVIO ITALIANO DI UROLOGIA, ANDROLOGIA: ORGANO UFFICIALE 'DI' SOCIETA ITALIANA DI ECOGRAFIA UROLOGICA E NEFROLOGICA / ASSOCIAZIONE RICERCHE IN UROLOGIA. ITALY DEC 1994, Bd. 66, Nr. 5, Dezember 1994 (1994-12), Seiten 259-264, XP009013147 ISSN: 1124-3562 Zusammenfassung Seite 262, Spalte 2 -Seite 263 ---</p>	1-14
Y	<p>DAVENPORT R J ET AL: "Complications after acute stroke." STROKE, 'Online! Bd. 27, Nr. 3, 1996, Seiten 415-420, XP002246595 ISSN: 0039-2499 Gefunden im Internet: <URL:http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/27/3/415> 'gefunden am 2003-06-18! Zusammenfassung ---</p>	1-14
Y	<p>MARTYNOV YU S ET AL: "EARLY AND LATE POST STROKE PNEUMONIAS" ZHURNAL NEVROPATOLOGII I PSIKHIATRII IMENI S S KORSKOVA, Bd. 80, Nr. 11, 1980, Seiten 1628-1634, XP009013167 ISSN: 0044-4588 Zusammenfassung --- -/--</p>	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02246

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>CHRYSSOS G E ET AL: "Hospital infections in diabetic patients with cerebral stroke."</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS,</p> <p>Bd. 17, Nr. Supplement 1,</p> <p>Juni 2001 (2001-06), Seite S72 XP001152998</p> <p>22nd International Congress of Chemotherapy; Amsterdam, Netherlands; June 30-July 03, 2001</p> <p>ISSN: 0924-8579</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02246

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0110465	A	15-02-2001	DE 19937116 A1 08-02-2001
			AU 6159600 A 05-03-2001
			BG 106366 A 30-08-2002
			BR 0013010 A 30-04-2002
			CA 2378424 A1 15-02-2001
			CN 1368891 T 11-09-2002
			CZ 20020458 A3 12-06-2002
			EE 200200060 A 15-04-2003
			WO 0110465 A1 15-02-2001
			EP 1206281 A1 22-05-2002
			HU 0203619 A2 28-02-2003
			JP 2003506416 T 18-02-2003
			NO 20020526 A 01-02-2002
			SK 1682002 A3 04-06-2002
			US 6548079 B1 15-04-2003
WO 9612500	A	02-05-1996	DE 4437868 A1 25-04-1996
			AU 5095996 A 15-05-1996
			CA 2203255 A1 02-05-1996
			WO 9612500 A1 02-05-1996
			ZA 9508950 A 22-04-1996
CN 1194828	A	07-10-1998	KEINE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02246

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-3, 8, 12, 14 (in part)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-3,8,12,14 (in part)

Die geltenden Patentansprüche 1-3,8,12,14 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen, wie sie in den Ansprüchen 4,5,10,13 und in den Ausführungsbeispielen angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.